

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/082256 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/000964

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : ARNONE,
Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville
St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE
USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

(54) Titre : TRAITEMENT DES DYSFONCTIONNEMENTS SEXUELS A L'AIDE D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS
AUX CANNABINOÏDES CB1

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and
N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts
and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving
sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéri-
dino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutique-
ment acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou
améliorer les performances sexuelles.

WO 2003/082256 A3

21052
#32

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/00 A61K31/454 A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, PHARMAPROJECTS, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FERRARI F ET AL: "INHIBITORY EFFECTS OF THE CANNABINOID AGAINST HU 210 ON RAT SEXUAL BEHAVIOUR" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 4/5, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 547-554, XP001128190 ISSN: 0031-9384 the whole document --- -/-	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2003

Date of mailing of the international search report

22/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern application No

PCT/FR, 03/00964

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>OTTANI A ET AL: "NEUROLEPTIC-LIKE PROFILE OF THE CANNABINOID AGONIST, HU 210, ON RODENT BEHAVIOURAL MODELS"</p> <p>PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB, vol. 26, no. 1, 2002, pages 91-96, XP001133701</p> <p>ISSN: 0278-5846</p> <p>page 91, right-hand column, paragraph 1</p> <p>page 92, left-hand column, paragraph 1</p> <p>page 93; table 2</p> <p>page 94, left-hand column, paragraph 2</p> <p>page 94, right-hand column, paragraph 3; figure 2</p> <p>page 95, left-hand column, paragraph 2</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>STELLA N: "HOW MIGHT CANNABINOIDS INFLUENCE SEXUAL BEHAVIOR?"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 January 2001 (2001-01-30), pages 793-795, XP001128187</p> <p>ISSN: 0027-8424</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>MANI S K ET AL: "PROGESTERONE RECEPTOR AND DOPAMINE RECEPTORS ARE REQUIRED IN DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL MODULATION OF SEXUAL RECEPTIVITY IN FEMALE RATS"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 January 2001 (2001-01-30), pages 1249-1254, XP001128188</p> <p>ISSN: 0027-8424</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN)</p> <p>10 August 2000 (2000-08-10)</p> <p>cited in the application</p> <p>abstract</p> <p>page 1, line 13 - line 14</p> <p>page 2 Formule (I)</p> <p>page 9</p> <p>page 12, line 9</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-3

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, publication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WENGER T ET AL: "THE EFFECTS OF CANNABINOIDS ON THE REGULATION OF REPRODUCTION"</p> <p>LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 65, no. 6/7, 1999, pages 695-701, XP001128193</p> <p>ISSN: 0024-3205</p> <p>page 695</p> <p>page 696, line 1 - line 3</p> <p>page 698</p>	1,2
A	<p>WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA)</p> <p>7 September 2001 (2001-09-07)</p> <p>page 18, line 4 - line 9</p> <p>page 19, line 10</p>	1
A	<p>EP 0 656 354 A (SANOFI SA)</p> <p>7 June 1995 (1995-06-07)</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p>	1,2
A	<p>SODERSTROM K ET AL: "BEHAVIORAL, PHARMACOLOGICAL, AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF AN AMPHIBIAN CANNABINOID RECEPTOR"</p> <p>JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US,</p> <p>vol. 75, no. 1, 2000, pages 413-423, XP001128191</p> <p>ISSN: 0022-3042</p> <p>the whole document</p>	1,2
A	<p>DALTERIO S ET AL: "Cannabinoids inhibit testosterone secretion by mouse testes in vitro."</p> <p>SCIENCE. UNITED STATES 24 JUN 1977, vol. 196, no. 4297,</p> <p>24 June 1977 (1977-06-24), pages 1472-1473, XP008012074</p> <p>ISSN: 0036-8075</p> <p>abstract</p> <p>page 414, left-hand column, paragraph 1</p> <p>page 414, right-hand column, paragraph 5 - paragraph 8</p> <p>page 416, right-hand column, paragraph 3 - paragraph 4; figure 1</p>	1
P,X	<p>WO 02 053140 A (PHARMACIA AB ;SVENSSON TORGNY (SE); WONG ERIK HO FONG (US); UPJOHN) 11 July 2002 (2002-07-11)</p> <p>page 6, line 28</p> <p>page 15, line 8</p> <p>page 18, line 28</p> <p>claims 9-11</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern Application No

PCT/FR 03/00964

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0046209	A	10-08-2000	FR	2789078 A1	04-08-2000
			FR	2789079 A1	04-08-2000
			AU	754771 B2	21-11-2002
			AU	2298900 A	25-08-2000
			BG	105749 A	28-02-2002
			BR	0007895 A	30-10-2001
			CA	2358885 A1	10-08-2000
			CN	1346349 T	24-04-2002
			CZ	20012697 A3	17-10-2001
			EE	200100399 A	15-10-2002
			EP	1150961 A1	07-11-2001
			WO	0046209 A1	10-08-2000
			HR	20010564 A1	31-08-2002
			HU	0201278 A2	28-12-2002
			JP	2002536366 T	29-10-2002
			NO	20013736 A	28-09-2001
			NZ	512886 A	25-10-2002
			PL	350030 A1	21-10-2002
			SK	10872001 A3	03-12-2001
			TR	200102054 T2	21-05-2002
			US	2002188007 A1	12-12-2002
			US	6432984 B1	13-08-2002
			ZA	200105739 A	24-01-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR	2805810 A1	07-09-2001
			AU	3752601 A	12-09-2001
			BG	107057 A	31-07-2003
			BR	0108894 A	29-04-2003
			CA	2400138 A1	07-09-2001
			CN	1411440 T	16-04-2003
			EP	1263721 A1	11-12-2002
			WO	0164633 A1	07-09-2001
			HU	0300350 A2	28-06-2003
			NO	20024176 A	29-10-2002
			SK	12442002 A3	04-02-2003
			US	2003119810 A1	26-06-2003
			US	2002019383 A1	14-02-2002
EP 0656354	A	07-06-1995	FR	2713224 A1	09-06-1995
			FR	2713225 A1	09-06-1995
			AT	154012 T	15-06-1997
			AU	685518 B2	22-01-1998
			AU	7899994 A	15-06-1995
			BR	1100984 A3	14-03-2000
			CA	2136893 A1	21-06-1995
			CN	1110968 A ,B	01-11-1995
			CZ	9403016 A3	14-06-1995
			DE	69403614 D1	10-07-1997
			DE	69403614 T2	22-01-1998
			DK	656354 T3	29-12-1997
			EP	0656354 A1	07-06-1995
			ES	2105575 T3	16-10-1997
			FI	945690 A	03-06-1995
			GR	3024470 T3	28-11-1997
			HK	1000599 A1	09-04-1998
			HU	71498 A2	28-11-1995
			IL	111719 A	28-10-1999
			JP	3137222 B2	19-02-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/Fk 03/00964

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656354	A		JP 7309841 A	28-11-1995
			JP 2001026541 A	30-01-2001
			NO 944625 A	06-06-1995
			NZ 270025 A	26-09-1995
			PL 306067 A1	12-06-1995
			RU 2141479 C1	20-11-1999
			SG 68570 A1	20-06-2000
			SI 656354 T1	31-10-1997
			US 5624941 A	29-04-1997
			ZA 9409342 A	09-10-1995
WO 02053140	A	11-07-2002	WO 02053140 A2	11-07-2002
			US 2002156067 A1	24-10-2002

The present claim 1 relates to compounds defined by reference to a desirable property, namely "CB1 cannabinoid receptor antagonists". The claims cover all of the compounds that have this property, yet the application provides support and/or disclosure for only a very limited number of such compounds.

Furthermore, it is impossible for a person skilled in the art to restrict himself unambiguously to compounds having a specific structure on which a meaningful search can be carried out.

In the present case, the claims lack support and the application lacks disclosure to such an extent that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

Therefore, the search was directed to the parts of the claims of which the subject matter appears to be clear, supported and sufficiently disclosed, that is the parts relating to the compounds of claims 2 and 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE DEMANDE CIB 7 A61K31/00 A61K31/454 A61P15/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, PHARMAPROJECTS, PASCAL		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	FERRARI F ET AL: "INHIBITORY EFFECTS OF THE CANNABINOID AGAINST HU 210 ON RAT SEXUAL BEHAVIOUR" PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 4/5, 1 juin 2000 (2000-06-01), pages 547-554, XP001128190 ISSN: 0031-9384 le document en entier --- -/--	1,2
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 15 septembre 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 22/09/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Gac, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>OTTANI A ET AL: "NEUROLEPTIC-LIKE PROFILE OF THE CANNABINOID AGONIST, HU 210, ON RODENT BEHAVIOURAL MODELS" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB, vol. 26, no. 1, 2002, pages 91-96, XP001133701 ISSN: 0278-5846 page 91, colonne de droite, alinéa 1 page 92, colonne de gauche, alinéa 1 page 93; tableau 2 page 94, colonne de gauche, alinéa 2 page 94, colonne de droite, alinéa 3; figure 2 page 95, colonne de gauche, alinéa 2</p>	1,2
A	<p>STELLA N: "HOW MIGHT CANNABINOIDS INFLUENCE SEXUAL BEHAVIOR?" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 janvier 2001 (2001-01-30), pages 793-795, XP001128187 ISSN: 0027-8424 le document en entier</p>	1,2
A	<p>MANI S K ET AL: "PROGESTERONE RECEPTOR AND DOPAMINE RECEPTORS ARE REQUIRED IN DELTA9-TETRAHYDROCANNABINOL MODULATION OF SEXUAL RECEPTIVITY IN FEMALE RATS" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 98, no. 3, 30 janvier 2001 (2001-01-30), pages 1249-1254, XP001128188 ISSN: 0027-8424 le document en entier</p>	1,2
A	<p>WO 00 46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTIN) 10 août 2000 (2000-08-10) cité dans la demande abrégé page 1, ligne 13 - ligne 14 page 2 Formule (I) page 9 page 12, ligne 9</p>	1-3

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WENGER T ET AL: "THE EFFECTS OF CANNABINOIDS ON THE REGULATION OF REPRODUCTION"</p> <p>LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 65, no. 6/7, 1999, pages 695-701, XP001128193</p> <p>ISSN: 0024-3205</p> <p>page 695</p> <p>page 696, ligne 1 - ligne 3</p> <p>page 698</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>WO 01 64633 A (AVENTIS PHARMA SA)</p> <p>7 septembre 2001 (2001-09-07)</p> <p>page 18, ligne 4 - ligne 9</p> <p>page 19, ligne 10</p> <p>---</p>	1
A	<p>EP 0 656 354 A (SANOFI SA)</p> <p>7 juin 1995 (1995-06-07)</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>SODERSTROM K ET AL: "BEHAVIORAL, PHARMACOLOGICAL, AND MOLECULAR CHARACTERIZATION OF AN AMPHIBIAN CANNABINOID RECEPTOR"</p> <p>JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY, NEW YORK, NY, US,</p> <p>vol. 75, no. 1, 2000, pages 413-423, XP001128191</p> <p>ISSN: 0022-3042</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>DALTERIO S ET AL: "Cannabinoids inhibit testosterone secretion by mouse testes in vitro."</p> <p>SCIENCE. UNITED STATES 24 JUN 1977, vol. 196, no. 4297,</p> <p>24 juin 1977 (1977-06-24), pages 1472-1473, XP008012074</p> <p>ISSN: 0036-8075</p> <p>abrégé</p> <p>page 414, colonne de gauche, alinéa 1</p> <p>page 414, colonne de droite, alinéa 5 - alinéa 8</p> <p>page 416, colonne de droite, alinéa 3 - alinéa 4; figure 1</p> <p>---</p>	1
P,X	<p>WO 02 053140 A (PHARMACIA AB ;SVENSSON TORGNY (SE); WONG ERIK HO FONG (US); UPJOHN) 11 juillet 2002 (2002-07-11)</p> <p>page 6, ligne 28</p> <p>page 15, ligne 8</p> <p>page 18, ligne 28</p> <p>revendications 9-11</p> <p>-----</p>	1,2

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La revendication 1 présente a trait à des composés définis en faisant référence à une propriété souhaitable, à savoir des "antagonistes de récepteurs aux cannabinoïdes CB1. Les revendications couvrent tous les composés présentant cette propriété, alors que la demande ne fournit un fondement et/ou un exposé que pour un nombre très limité de tels composés.

De plus, il est impossible pour la personne de l'art de pouvoir se limiter sans ambiguïté à des composés ayant une structure précise susceptible d'une recherche significative.

Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés des revendications 2 et 3.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}.
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}.

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au titre et aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/00964

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0046209	A	10-08-2000	FR 2789078 A1	04-08-2000
			FR 2789079 A1	04-08-2000
			AU 754771 B2	21-11-2002
			AU 2298900 A	25-08-2000
			BG 105749 A	28-02-2002
			BR 0007895 A	30-10-2001
			CA 2358885 A1	10-08-2000
			CN 1346349 T	24-04-2002
			CZ 20012697 A3	17-10-2001
			EE 200100399 A	15-10-2002
			EP 1150961 A1	07-11-2001
			WO 0046209 A1	10-08-2000
			HR 20010564 A1	31-08-2002
			HU 0201278 A2	28-12-2002
			JP 2002536366 T	29-10-2002
			NO 20013736 A	28-09-2001
			NZ 512886 A	25-10-2002
			PL 350030 A1	21-10-2002
			SK 10872001 A3	03-12-2001
			TR 200102054 T2	21-05-2002
			US 2002188007 A1	12-12-2002
			US 6432984 B1	13-08-2002
			ZA 200105739 A	24-01-2002
WO 0164633	A	07-09-2001	FR 2805810 A1	07-09-2001
			AU 3752601 A	12-09-2001
			BG 107057 A	31-07-2003
			BR 0108894 A	29-04-2003
			CA 2400138 A1	07-09-2001
			CN 1411440 T	16-04-2003
			EP 1263721 A1	11-12-2002
			WO 0164633 A1	07-09-2001
			HU 0300350 A2	28-06-2003
			NO 20024176 A	29-10-2002
			SK 12442002 A3	04-02-2003
			US 2003119810 A1	26-06-2003
			US 2002019383 A1	14-02-2002
EP 0656354	A	07-06-1995	FR 2713224 A1	09-06-1995
			FR 2713225 A1	09-06-1995
			AT 154012 T	15-06-1997
			AU 685518 B2	22-01-1998
			AU 7899994 A	15-06-1995
			BR 1100984 A3	14-03-2000
			CA 2136893 A1	21-06-1995
			CN 1110968 A, B	01-11-1995
			CZ 9403016 A3	14-06-1995
			DE 69403614 D1	10-07-1997
			DE 69403614 T2	22-01-1998
			DK 656354 T3	29-12-1997
			EP 0656354 A1	07-06-1995
			ES 2105575 T3	16-10-1997
			FI 945690 A	03-06-1995
			GR 3024470 T3	28-11-1997
			HK 1000599 A1	09-04-1998
			HU 71498 A2	28-11-1995
			IL 111719 A	28-10-1999
			JP 3137222 B2	19-02-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux men de familles de brevets

Dem nationale No

PCT/Fk 03/00964

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0656354	A		JP 7309841 A	28-11-1995
			JP 2001026541 A	30-01-2001
			NO 944625 A	06-06-1995
			NZ 270025 A	26-09-1995
			PL 306067 A1	12-06-1995
			RU 2141479 C1	20-11-1999
			SG 68570 A1	20-06-2000
			SI 656354 T1	31-10-1997
			US 5624941 A	29-04-1997
			ZA 9409342 A	09-10-1995
WO 02053140	A	11-07-2002	WO 02053140 A2	11-07-2002
			US 2002156067 A1	24-10-2002

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/082256 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/00, 31/454, A61P 15/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00964

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2003 (27.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03961 28 mars 2002 (28.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : ARNONE,
Michèle [FR/FR]; 39, rue Baudelaire, F-31520 Ramonville
St. Agne (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF A CB1 CANNABINOID RECEPTOR ANTAGONIST FOR PRODUCING MEDICAMENTS WHICH ARE
USEFUL FOR TREATING SEXUAL BEHAVIOUR PROBLEMS AND/OR FOR IMPROVING SEXUAL PERFORMANCES

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB1 POUR LA PREPARA-
TION DE MEDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS
ET/OU AMELIORER LES PERFORMANCES SEXUELLES

(57) Abstract: The invention relates to the use of a CB1 cannabinoid receptor antagonist, especially rimonabant and
N-piperidino-5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethylpyrazole-3-carboxamide and the pharmaceutically acceptable salts
and solvates thereof, for producing medicaments which are useful for treating sexual behaviour problems and/or for improving
sexual performances.

(57) Abrégé : Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB 1 en particulier le rimonabant et le N-pipéri-
dino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels et leurs solvats pharmaceutique-
ment acceptables pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou
améliorer les performances sexuelles.

WO 03/082256 A2

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES
CB₁ POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES POUR TRAITER LES
DYSFONCTIONNEMENTS DES COMPORTEMENTS SEXUELS ET/OU AMELIORER
LES PERFORMANCES SEXUELLES.

5

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ ou récepteurs CB₁. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB₁ pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou l'amélioration des performances sexuelles chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

10

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane, les demandes de brevet WO 01/15609, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/64632 relatives à des dérivés d'azétidine, la demande de brevet WO 01/70700 divulguent des dérivés du phénol.

15

De plus, le brevet européen EP-B-576 357, les demandes de brevets WO 01/29007 et WO 01/70700 décrivent des dérivés du pyrazole antagonistes des récepteurs CB₁ ; plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-B-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs CB₁. Un autre antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dérivé du pyrazole est le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats qui sont décrits dans la demande de brevet EP-A-1 150 961.

20

25

Il est décrit que le rimonabant et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs des comportements aux cannabinoïdes CB₁ peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes. De plus, la demande internationale WO99/00119 divulgue l'utilisation des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ pour traiter les troubles de l'appétence, par exemple réguler les désirs de consommation, en particulier pour la consommation de sucres, de carbohydrates, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

30

35

On a maintenant trouvé que les antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ sont utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et/ou pour l'amélioration des performances sexuelles, chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

5 Ainsi, la présente invention est relative à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement des dysfonctionnements des comportements sexuels et pour l'amélioration des performances sexuelles. Des composés antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ particulièrement utiles pour l'utilisation selon l'invention sont les
10 dérivés du pyrazole décrits dans les brevets et demandes de brevets cités ci-dessus et tout particulièrement le rimonabant et le N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats.

15 Pour son utilisation en tant que médicament, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats, doit être formulé en composition pharmaceutique.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif peut être administré en particulier sous
25 forme unitaire, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration locale, intracaverneuse,
30 transdermique, intramusculaire, intraveineuse.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 1 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois
35 par jour.

 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode
d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

De façon préférentielle, l'antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ est administré par la voie orale, en une prise unique.

Les effets d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ ont été testés sur des modèles de comportement sexuel.

5 En particulier, on a étudié le comportement sexuel du rat mâle naïf selon les modèles décrits dans la publication de M. Arnone et al., (Behavioural Pharmacol., 1995, 6, 276-282.

10 Le rimonabant, administré aux doses 1, 3 et 10 mg/kg per os, chez le rat mâle naïf a provoqué une diminution significative des latences de montes et des latences d'intromissions. Ces résultats montrent l'effet stimulateur des performances sexuelles chez le rat mâle.

Les exemples suivants, non limitatifs, décrivent des exemples de compositions pharmaceutiques, utiles pour l'utilisation selon l'invention d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

15 EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de rimonabant.

	Rimonabant micronisé	5,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	99,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
20	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

25 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de rimonabant.

	Rimonabant micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	94,33 mg
30	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

35 Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)

-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)

	-4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé	20,00 mg
5	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	84,33 mg
	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
10	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque remplie à 170 mg

EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de N-pipéridino-5-(4-bromophényl)

-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide.

N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)

	-4-éthylpyrazole-3-carboxamide micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	50,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	211,50 mg
20	Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	9,00 mg
	Carboxyméthylamidon sodique	15,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	1,50 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	
25	Pour un comprimé terminé à	300 mg

EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de rimonabant.

	Rimonabant micronisé	30,00 mg
	Amidon de maïs	80,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	252,00 mg
30	Povidone K 30	12,00 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	20,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	2,00 mg
	Stéarate de magnésium	4,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	
35	Pour un comprimé terminé à	400 mg

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB₁ pour la
préparation de médicaments utiles pour traiter les dysfonctionnements des
comportements sexuels et/ou améliorer les performances sexuelles.
2. Utilisation selon la revendication 1 du rimonabant, de ses sels
pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats.
3. Utilisation selon la revendication 1 du N-pipéridino-5-(4-bromophényl)-1-(2,4-
dichlorophényl)-4-éthylpyrazole-3-carboxamide, de ses sels pharmaceutiquement
acceptables et de leurs solvats.